

## 第140回 CPC（平成28年6月28日）

症例：70歳代，男性

臨床経過：頻回の下痢を伴う脱水症状にて某病院受診。骨髓増殖性病変が疑われ，本院に転送，血液内科に入院となる。頻回の下痢は一時回復，その後ショック症状出現，腎機能悪化し心不全を発症，全経過1年2か月にて死亡。

司 会	血液内科	田口 淳
症例指導	血液内科	寺中 寛
症例担当	研修医	田中 孝幸
		牧野 光将
病理担当	病理診断科部	笠原 正男

【症 例】70歳代，男性

【主 訴】水様性下痢，腹痛

【現病歴】

2013年頃より健診で白血球増加をいわれていたが，特に精査はしていなかった。

2016年1月中旬より水様性下痢が出現し，食事は殆ど摂取できなかった。微熱も出現し，市販の総合感冒薬を内服して様子をみていた。下痢は1日10回程度であった。

1月下旬に動けなくなり，近医を受診したところ，診察中に全身痙攣10秒ほどあり，近くの総合病院救急外来を紹介受診した。その際ショックバイタル（血圧85/62mmHg，脈拍131/分，体温38.3℃，呼吸数13/分，SpO2 98%（1Lカヌラ））であり，採血で白血球10万を認めたため，血液疾患が疑われて同日当院血液内科へ転院搬送となった。

【既往歴】高血圧症，肺腫瘍（H23年に指摘され，その後年に1度CTフォロー）

【家族歴】母：老衰，父：心臓病（詳細不明）

【内服薬】アゼルニジピン16mg 1錠分1

【生活歴】喫煙歴：30本/日×20年（20～40歳），  
飲酒歴：焼酎水割1杯/日。

【アレルギー】なし

【ADL】自立

【入院時現症】意識：GCS：E4V5M6，体温：

38.3℃，血圧：94/64mmHg，脈拍：104/min不整，  
RR：14/min，SpO2：98%（room）

＜理学所見＞

頭顔頸部）眼瞼結膜：蒼白あり，眼球結膜：黄染なし，項部硬直なし，jolt accentuationなし

胸部）心音：S1→S2→S3・4（-），整，心雑音なし，  
肺音：左右清音

腹部）平坦・軟，腹部全体で圧痛あり，筋性防御なし，反跳痛軽度あり，腸蠕動音やや亢進

背部）CVA叩打痛なし

四肢）下腿浮腫なし，両側足背動脈触知可，左右差なし

神経）脳神経学的異常なし，四肢麻痺なし，  
Barre sign陰性

【入院時検査所見】

＜血液検査＞表1参照

＜胸部単純写真＞図1参照

＜心電図＞96bpm，心房細動

＜胸部CT＞図2参照

＜腹部CT＞図3参照

【入院後の経過】第1病日より，細菌性大腸炎としてCMZ1g/日で加療開始したが，下痢数，体温の改善無く，また，入院時の便培養からE.coli（ESBL産生菌）を検出したため，第4病日より，MEPM1.0g/日に変更した。また同日，骨髓穿刺を施行。骨髓では顆粒球の増殖像と核の異型性を

表1 入院時検査所見

<末梢血液検査>	<生化学検査>	PCT 10.11 ng/ml
WBC 82050 / $\mu$ l	TP 6.5 g/dl	CRP 24.33 mg/dl
MTELO 0.3 %	Alb 2.6 g/dl	<尿検査>
META 0.7 %	A/G 0.67	比重 1.019
桿状核球 15.3 %	T-bil 0.7 mg/dl	pH 5.5
分葉核球 77.3 %	AST 28 IU/L	蛋白 (1+)
好酸球 0.0 %	ALT 18 IU/L	糖 (-)
好塩基球 0.0 %	LDH 303 IU/L	ケトン体 (-)
リンパ球 1.0 %	ALP 220 IU/L	潜血 (1+)
単球 5.3 %	$\gamma$ GTP 21 IU/L	URO <正常>
RBC 292万/ $\mu$ l	ChE 104 IU/L	ビリルビン (-)
Hb 10.3 g/dl	BUN 75.2 mg/dl	亜硝酸塩 (-)
Ht 31.3 %	CRE 2.43 mg/dl	白血球 (-)
MCV 107 fl	UA 12.6 mg/dl	<感染症>
MCH 35.1 pg	アミラーゼ 46 IU/L	HBs (-)
MCHC 32.8 %	リパーゼ 32 IU/L	HCV (-)
Plt 12.6万/ $\mu$ l	Glu 145 mg/dl	HIV (-)
<凝固検査>	HbA1c 5.8 %	TP (-)
PT 17.3秒	Na 136.2 mEq/L	梅毒 (-)
PT-INR 1.52	K 4.3 mEq/L	ATLA (-)
APTT 33秒	Cl 101.2 mEq/L	アスぺルギルス 5.0以上
FIB 701 mg/dl	Ca 7.9 mg/dl	CMV (-)
FDP 11 $\mu$ g/ml	IP 3.9 mg/dl	B-D <sup>+</sup> ノルカン 17.6
D-dimer 6.6 $\mu$ g/ml	Mg 2.9 mg/dl	エンドトキシン 0.8以下



図1 胸部単純写真

入院時. 心胸郭比43.4 %, 両CPR sharp, 左上肺野と左中肺野に結節影を認める.

認め, 単核球ペルオキシダーゼ染色, エラスターゼ二重染色より単核球の増殖も認めた. 遺伝子学的異常は認めなかった. 以上より骨髓増殖性疾患か慢性骨髓性単核球性白血病を疑ったが, まずは腸炎の治療を優先した.

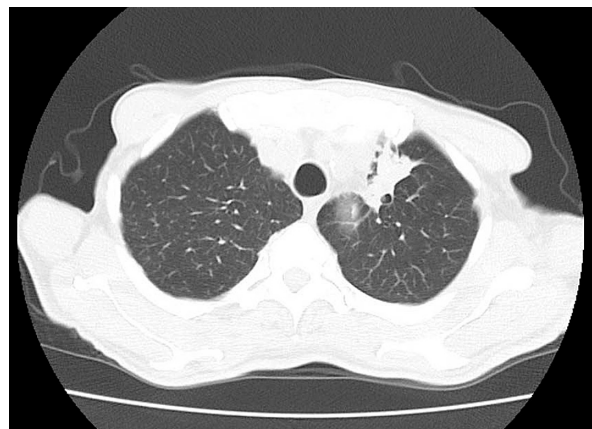


図2 胸部CT

入院時. 左上肺野に約30mm大の結節性病変を認める.



図3 腹部CT

入院時. 小腸から回盲部にかけて腸管浮腫を認める.

その後も体温, 便回数の改善なくCDトキシン陽性を認めたため, 第8病日より, VCM1V/日経口投与開始. しかし, その後も改善無く, 第10病日に体温39度を認めたため, CT検査施行. 胸部では前回と比べ大きな変化を認めず. 腹部では上行結腸の特に漿膜側に浮腫が顕著で, S状結腸の壁肥厚を認めた. 大腸ガスの増加を認め, 腹水も前回と比べ増加していた. 以上より病原性大腸菌や便培養から真菌が検出されていた事を踏まえ, LVFX + MCFGに変更した. その後, 体温は36度台まで解熱し, それに伴い白血球数も2000個まで減少した. 解熱により白血球減少した事から, 血液疾患ではない可能性も考えられ, 再度骨髓穿刺を行う方針とした.

第22病日, 39度台の発熱あり, 好中球減少中の

発熱という事で、緑膿菌も含めてカバーするためにPIPC/TAZにて加療開始した。また、CDトキシシン二回陰性を確認したため、VCMは中止した。その後速やかに解熱したが、便培養でCandidaを検出したため、FLCZを第26病日より投与開始した。

感染が落ち着いた第29病日、二度目の骨髄穿刺を施行。顆粒球の増殖はみられるものの、Blastの増加はみられず、異型性も軽度であり、定義上ではMDS-U（分類不能な骨髄異形成症候群）に当てはまるような所見であった。その後も体温上昇無く、便回数も減り下痢便から有形性に改善傾向で退院調整を行っていた。

第37病日、夕より39度台の発熱および下痢便が再度出現。翌日にはショックバイタルとなった。大量輸液、昇圧剤開始となり、MEPM+MTZ+VRCZの投与開始した。この時のCT検査では、胸部では前回と比べ大きな変化を認めず、腹部では直腸壁の肥厚と腸管内ガスが目立った（図4参照）。また、CDトキシシン陽性であったので第39病日よりVCMの投与開始となった。白血球数は約74000と急激な上昇を認めた。

第42病日の腹部CT検査では、小腸と横行結腸内のガスが著増。腹水や胸水も増量し、上行結腸と下行結腸～直腸壁の肥厚を認めた。その後感染症は徐々に改善傾向ではあったが、腎障害が進行。Creは上昇し、尿量も一日200ml程度だった。

第44病日の夕、突然VFが出現し呼吸停止、asystoleとなり、永眠された。



図4 腹部CT

第37病日、直腸壁の肥厚と腸管内ガスが目立つ。

#### 【臨床領域からの考察】

入院時の骨髄生検では、JAK2遺伝子変異は認められず、BCR/ABL転移も認められなかった。G-Bandingでは遺伝子型は45Xであった。血清リゾチームが31.7ug/mlであり、入院時の白血球増多を血液疾患として診断するならば、MPDもしくはCMMLが考えられた。しかし抗菌薬投与だけで白血球の著増は改善しており、また末梢血での骨髄球増加が認められなかったことから、白血病と診断する根拠には乏しいと考えられた。また、入院時の血液培養からE.coliが認められ、E.coli菌血症による白血球増多が起きていたのではないかと考えられた。また入院時にtoxinの検査はしておらず客観的証拠はないが、白血球の上がり方からはCDIが合併していた可能性が考えられる。その他白血球増多の原因としては、類白血病反応が考えられた。類白血病反応とは、G-CSF産生性腫瘍や重症細菌感染症、ウイルス感染症などを契機とする、白血病様の血液像を示す病態の総称である。血液培養陽性もしくはCDtoxin陽性患者で、より白血球高値を認めるという報告もある。

第37病日の白血球増多に関しては、同日の便でCDtoxinを認めていること、さらには第22病日よりTAZ/PIPCを含めた広域な抗生剤投与が行われていることから、腸内細菌叢の攪乱が起きた結果CD腸炎が再燃し、toxicに至ったのではないかと考えた。C.difficile感染症（CDI）は抗生剤投与後におこる腸内細菌叢の攪乱による菌交代現象に起因し、発症すると水様性下痢が起こる。しばしば重症化し偽膜性腸炎を引き起こす。腸管内のCDの証明には便培養が最も感度が優れているが、ある程度の設備と日数が必要となる。またCDIと診断するためには毒素検査が必須であるが、感度が文献によって異なるが42-75%と低いことが欠点である。本症例を米国消化管学会が2013年に発表したCDI重症度分類に当てはめると、血圧低下および38.5度以上の発熱、白血球数35000以上を認めており、Severe and Complicated diseaseに分類される。CDIに対する治療は抗生剤投与の中止と抗CD薬の投与である。本症例はSevere and



Complicated diseaseに分類され、VCM500mg分4p.o.+MNZ1500mg分3I.V.が推奨されたと考える。またCDIの死亡率増加因子を研究した論文によるとCDIによる死亡率増加の単独因子は70歳以上、白血球数35000以上もしくは4000以下、呼吸循環不全の3因子であった。本症例は3因子すべてがそろっており、死亡率は57.1%という結果であった。

## 病理解剖組織学的診断

病理番号：2016-4 剖検者：笠原正男，櫻井浩平，勅使河原晴佳，田中雄也，河原崎由紀子

(胸腹部臓器)

### 【主病変】

#### 1. 抗生物質起因性大腸炎

- ・偽膜性大腸炎，全大腸 Priceの分類 3型
- ・生前：血液・便培養にてE coli (ESBL陽性)，抗菌剤治療中，CD toxin陽性
- ・本院入院前の投薬剤の種類・期間不明
- ・本院入院後使用薬剤（輸液，ホスホマイシン系，セファム系，消化剤，カルバペネム系，抗真菌剤，メロペン，抗凝固，バンコマイシン）
- 剖検組織からグラム陽性桿菌検出されず，グラム陽性（連鎖）球菌確認
- ・剖検時培養せず

#### 2. 腹水（1200ml 黄色透明）

### 【副病変】

1. 骨髓過形成，異型細胞なし
2. 急性腎尿細管壊死（160g，100g）
3. 結核症
  - 1) 多発性被包乾酪巣（亜石灰化，左肺上葉）（930g，920g）
  - 2) 初期変化群，肺門部リンパ節（硝子化結節）
4. 線維性胸膜炎，左側＞右側
5. 腎嚢胞を伴う動脈硬化性腎症
6. 粥状大動脈硬化症
7. 副甲状腺過形成，1個
8. 両側下肢の浮腫
9. 前立腺結節性肥大，混合型
10. 諸臓器の鬱血，肝（1000g），脾（75g），肺，腎

### 【直接死因】

これらの考察より，本症例の死因として重症CDIによる全身状態の悪化が考えられた。

### 【病理解剖の目的】

- 1) 白血球著増の原因
- 2) その原因となった臓器や菌
- 3) 急変した直接死因

以上の目的で病理解剖を依頼した。

大腸炎の再発によるエンドトキシンショックが誘発され心不全を惹起し死亡

### 【考察】

当初，内服していた総合薬剤の種類は不明である。入院前の下痢，ショックバイタルサイン白血球数10万の増加等の所見は腸内感染が起因として考えられ，当院血液内科に入院後の検索でCD菌は確認されなかったがCDtoxin陽性のことからCD感染に罹患されていた事は疑う余地がない。当院での血液検査，剖検骨髓検索等でも芽球が検索されないことから生前白血病は否定された如く生前すでに感染状態にあり白血球数10万は骨髓過形成による類白血病反応が指摘される。入院後の抗菌薬，CMZ，MEPM，LVXが第一段として使用され，VCM，MCFGが第二段として使用された。このころから全身状態が回復，CDtoxinも陰性化した。そこでこれらの薬剤を中止し，TAZ/PIPC，FICZに切り替えたが全身状態が悪化し，MNZ，VRCZ，VCM，LVFX等を1週間継続投与したがCD陽性は死亡時まで陰性は認められなかった。此の現象は前薬剤投与中止によるCD菌による劇症型の再発が示唆される。

結果的にはCDtoxin ショックが誘発され，このことは腎尿細管壊死の病態で証明される。生前心機能のエピソードが指摘されるが新鮮心筋梗塞は認められず，陳旧性心筋梗塞が左心室前壁に検索された。以上本症例の問題点としてCD感染による偽膜性大腸炎に対する投薬方法が一つと劇症再発偽膜性大腸炎に対する治療方法が挙げられる。

今後同様な疾患に対しての教訓・反省となるであろう。

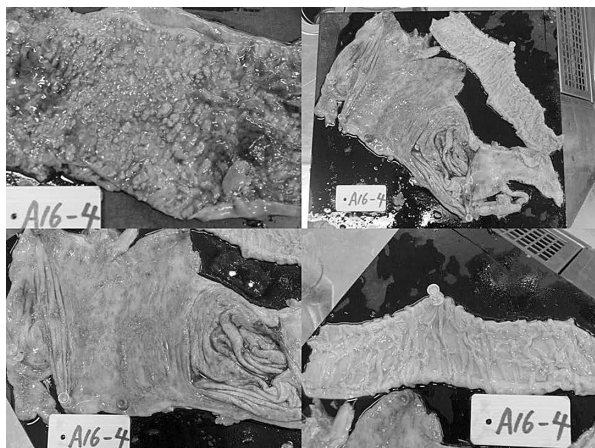


図5 偽膜性大腸炎の肉眼所見

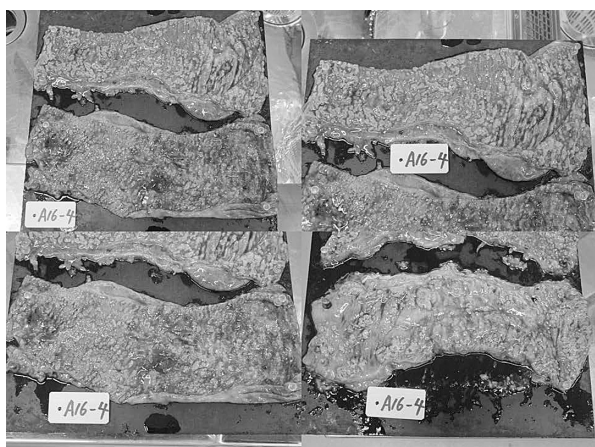


図6 偽膜性大腸炎の肉眼所見

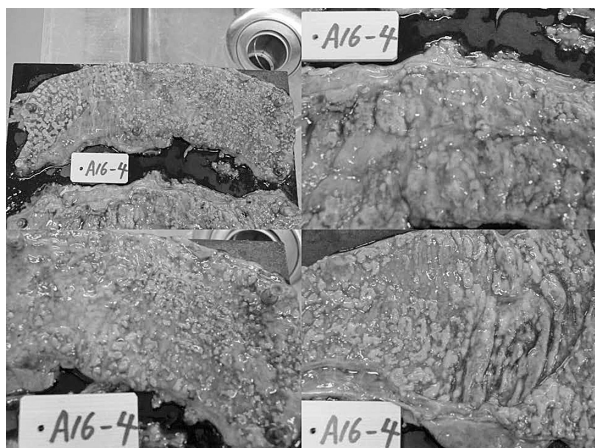


図7 偽膜性大腸炎の肉眼所見

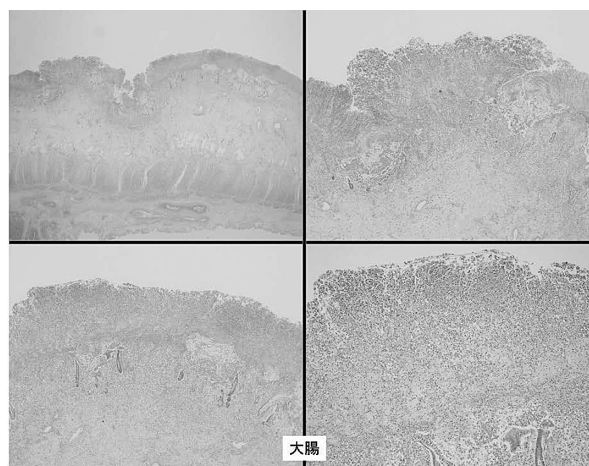


図8 偽膜性大腸炎の組織所見  
(HE染色 左上×40, 左下×100, 右上×100, 右下×200)

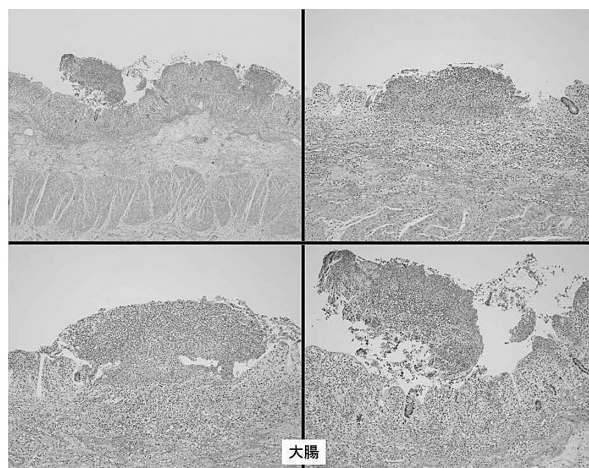


図9 偽膜性大腸炎の組織所見 (HE染色 ×100)

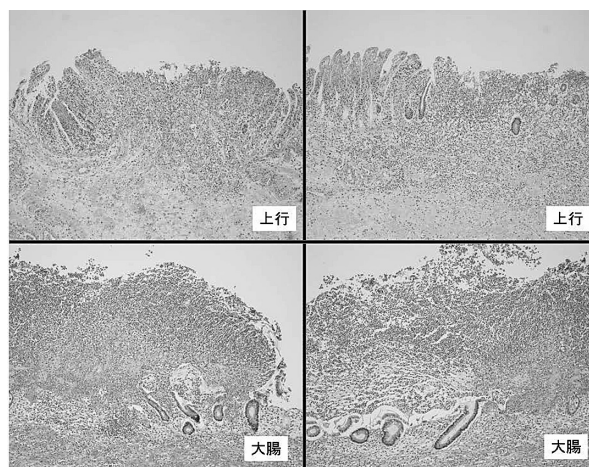


図10 偽膜性大腸炎の組織所見 (HE染色 ×100)



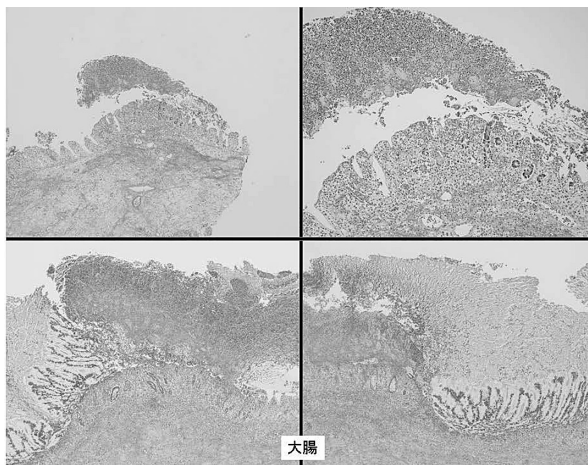


図11 偽膜性大腸炎の組織所見  
(HE染色 左上×40, 左下×100, 右×100)

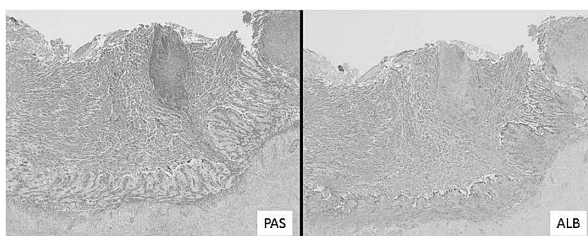


図12 偽膜性大腸炎の組織所見  
(右：PAS染色 ×100, 左：アルシアンブルー染色 ×100)

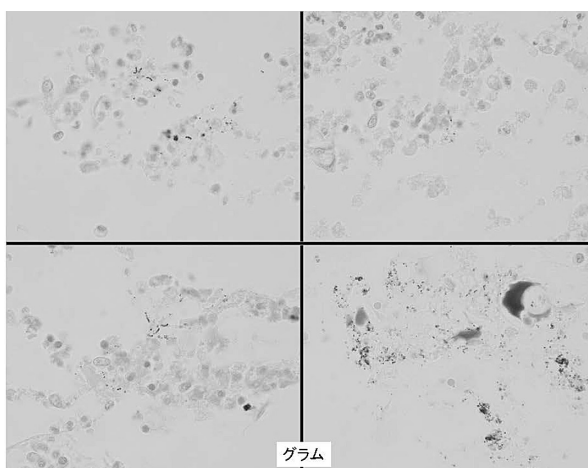


図13 大腸炎のグラム染色 (×1000)

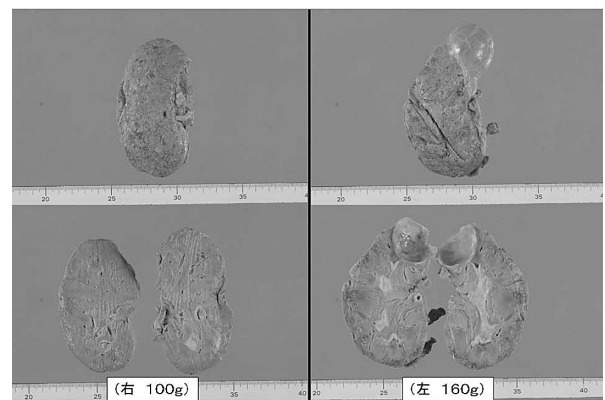


図14 腎臓肉眼所見

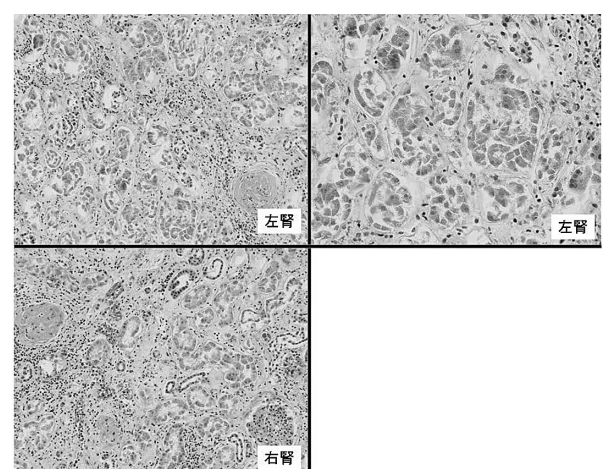


図15 ショック腎の組織像  
(HE染色 左×200, 右×400)

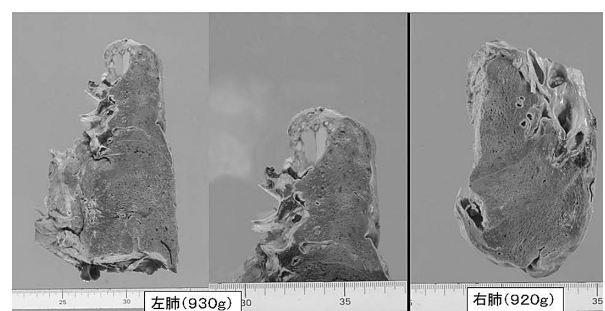


図16 肺肉眼像 陳旧性結核

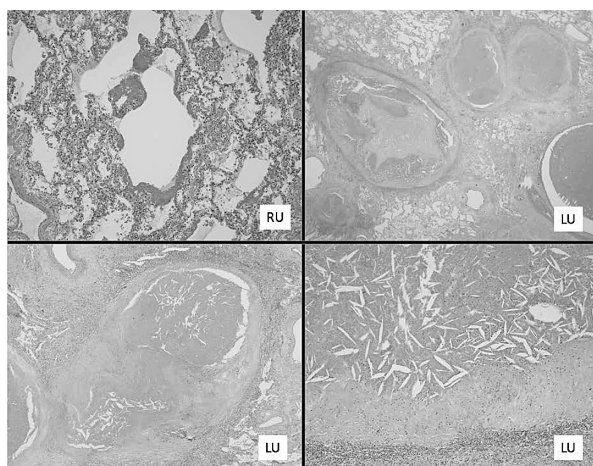


図17 陳旧性肺結核の組織像  
(HE染色 左上×100, 左下×40, 右上×40, 右下×100)

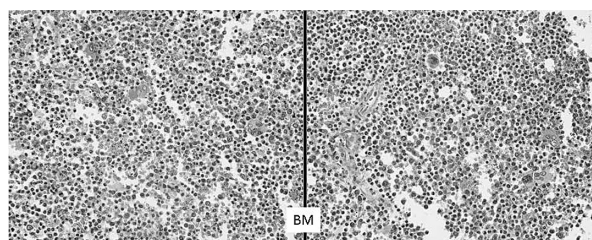


図18 過形成骨髓 (HE染色 ×400)